

НОВОЕ В ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В.Е. Балан, Л.А. Ковалева

Отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Климактерический синдром (КС) – мультифакторное заболевание, в формировании которого кроме уровня гипозестрогении значительную роль играют наследственные и соматические заболевания, а также факторы внешней среды. Основные симптомы КС обусловлены дезорганизацией лимбико-ретикулярного комплекса и нарушением синтеза и обмена нейротрансмиттеров. К ним относятся: приливы, гипергидроз, сердцебиение, ожирение, гипертензия, эмоциональная лабильность и т. д.

КС – самый ранний и яркий маркер наступления климактерия. По мнению S. Sabia, приливы – проявление своеобразной «абстиненции» эстроген-чувствительных нейрональных систем и нарушения их адаптации к условиям дефицита эстрогенов [1]. Распространенность приливов в Европе достигает 75%, в США – 70%, в Японии и странах Юго-Восточной Азии встречаются реже – от 5 до 18% случаев, что, по-видимому, связано с особенностью питания.

Факторы риска

К факторам риска развития КС помимо эстрогендефицита относят:

- уровень образования;
- дефицит веса;
- ожирение в постменопаузе;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- депрессии;
- мигрень;
- доброкачественные заболевания щитовидной железы;
- семейную аллергическую атопию;
- диету (легкоусвояемые углеводы, склонность к перекусыванию).

Патогенез

Патогенез приливов до конца неясен. Известна синаптическая близость и тесные синаптические связи между нейронами, секретирующими гонадотропин-рилизинг-гормон гонадотрофами в аркуатном ядре, и нейронами преоптической области. Получены данные, указывающие на транзиторное повышение уровня лютеинизирующего и тиреотропного гормонов. Полагают, что у женщин с тяжелыми приливами «сужается термонейтральная зона», в связи с чем даже незначительное повышение центральной температуры или изменение активности нейротрансмиттерных систем, ответственных за терморегуляцию, приводит к проявлению классической картины приливов.

«В последнее время все больше исследований посвящено выявлению роли оксидативного стресса на симптомы эстрогендефицита и связанных с ним метаболических нарушений, что, возможно, может стать дополнительной мишенью в комплексной терапии КС.»

Значимость оксидативного стресса

В последнее время все больше исследований посвящено выявлению роли оксидативного стресса на симптомы эстрогендефицита и связанных с ним метаболических нарушений, что, возможно, может стать дополнительной мишенью в комплексной терапии КС. Выявлено, что у крыс с овариоэктомией повышена концентрация антиоксидантных ферментов – каталазы, супероксиддисмутазы, миелопероксидазы, липидпероксидазы ($p < 0,05$) [2].

Принимая во внимание подобные негативные биохимические сдвиги, рационально использовать препараты, обладающие антиоксидантной активностью. Установлено, что назначение витамина А крысам с билатеральной овариоэктомией приводило к положительным изменениям параметров оксидативного стресса [3].

В работах M. Sanches-Rodriguez показано, что дефицит эстрогенов приводит к развитию оксидативного стресса и метаболическим нарушениям, включая негативное действие на сердечно-сосудистую систему. У женщин в постменопаузе ($n=93$) отмечается повышение уровня липопероксидазы по сравнению с пациентками в пременопаузе ($n=94$; $p=0,001$). С учетом полученных результатов методом логистической регрессии установлено, что менопауза является фактором риска оксидативного стресса (относительный риск 2,62; 95% доверительный интервал 1,35-5,11; $p < 0,01$) [4].

P. Lianesa и соавт. провели обследование здоровых женщин в постменопаузе ($n=104$), в результате которого выявлено снижение уровней триглицеридов, липопропротеидов низкой плотности, селена и повышение уровня холестерина, что подтверждает роль эстрогендефицита в генезе метаболических нарушений и развитии ожирения [5].

Взаимосвязь ожирения и нарушения концентрации микронутриентов в сыворотке крови у женщин в пременопаузе не вызывает сомнений и подтверждается рядом исследований [6].



Цинк ^{7,2 мг}

- обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе пролиферации и дифференцировки клеток [1]
- участвует в формировании чувствительности к различным гормонам и факторам роста [1]
- при восполнении дефицита улучшает качественные и количественные свойства эякулята [2]

Селен ^{50 мкг}

- снижает риск возникновения рака простаты [3, 4]
- необходим для антиоксидантной защиты клеточных мембран [5]

β-каротин ^{4,8 мг} Витамин С ^{31,5 мг} Витамин Е ^{180 мг}

- сильнейшие антиоксиданты, защищающие клеточные структуры от повреждения свободными радикалами
- улучшают функцию половых клеток как у мужчин, так и у женщин
- способствуют репаративным процессам в тканях мочеполовой системы
- проявляют синергизм в отношении друг друга [6]

5 составляющих здоровья мужчины

СЕЛЦИНК® ПЛЮС антиоксидантный комплекс



1-2
таблетки
в сутки

Литература:

1. Фофанова И.Ю. Современные поливитаминные препараты (обзор литературы) // Патология беременности, 2004. Т. 6. № 2.
2. Николаев В.В., Строев В.А., Астраханцев А.Ф. Биохимические исследования сперматозоидов при мужском бесплодии // Урология и нефрология. 1993. № 3. С. 33-36.
3. Combs G.F. Jr., Clark L.C., Turnbull B.W. An analysis of cancer prevention by selenium // Biofactors. 2001. 14 (1-4): 153-9.
4. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W. The nutritional prevention of cancer with selenium 1983-1993: A randomized clinical trial // JAMA, 1996. Vol. 276. P. 1957-1963.
5. Анисимов В.Н. Современные представления о природе старения // Успехи современной биологии. 2000. № 2. С. 156-164.
6. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. ГЭОТАР-Медиа. 2008.

«С учетом полученных результатов методом логистической регрессии установлено, что менопауза является фактором риска оксидативного стресса.»

Имеется превратное представление о том, что приливы – это «временная неприятность» и лечить их не нужно. Однако, по мнению Р. Маки и соавт., существует четкая и необратимая взаимосвязь между приливами и изменениями центральной нервной системы, что влияет на качество вербальной памяти и является отражением неврологического здоровья женщины [7]. При применении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии во время прилива установлено резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, ответственных за механизмы памяти.

Частые кратковременные эпизоды ишемии могут внести свой вклад в развитие дегенеративных процессов в определенных участках головного мозга (снижение числа синапсов и нейронов). Связь развития климактерических расстройств с возрастным эстрогенным дефицитом и необходимость их коррекции не вызывают сомнения. Однако после исследования Women's Health Initiative (WHI, 2002) мнения ученых резко разделились [8].

Сторонники применения только гормонотерапии считают, что эффективность альтернативных методов лечения недостаточна и приближается к плацебо. Сторонники альтернативных методов лечения уверенно высказываются о высоком риске гормонотерапии в связи с возможным развитием таких серьезных осложнений, как рак молочной железы и тромбозы. Наш опыт применения гормонотерапии и альтернативных методов лечения показал, что каждый из них занимает свою определенную нишу. Чаще всего вопрос об альтернативной терапии встает в пери- и ранней постменопаузе в связи с развитием симптомов КС.

Гормонотерапия

Применение гормонотерапии для лечения симптомов КС патогенетически обоснованно. Клиническая эффективность гормонотерапии общеизвестна. По данным систематического обзора (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004), включающего 24 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (n=3329), при гормональной терапии количество приливов снижается на 75%, плацебо – 57%.

Показаниями к классической гормонотерапии являются:

- КС (средней и тяжелой степени);
- урогенитальная атрофия;
- профилактика и лечение постменопаузального остеопороза;
- преждевременная менопауза;
- овариоэктомия в любом возрасте;
- сексуальная дисфункция.

Однако к применению гормонотерапии имеется ряд объективных противопоказаний, а 1/3 пациенток соглашаются на коррекцию климактерических расстройств только растительными препаратами.

Альтернативная терапия

Нами определены показания к альтернативной терапии, назначение которой оптимально в пери- и ранней постменопаузе:

- КС (легкой и средней степени тяжести);
- абсолютные противопоказания к гормональной терапии;
- сочетание относительных противопоказаний;
- предстоящее оперативное лечение;
- период обследования;
- add-back-терапия при назначении агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона;
- отказ пациентки от гормонотерапии;
- невозможность консультации с гинекологом;
- онкологические заболевания половых органов в анамнезе, риск рака молочных желез.

«Учитывая активацию звеньев оксидативного стресса при возникновении дефицита половых гормонов и влияние этих процессов на симптомы КС, а также развитие системных метаболических нарушений, урогенитальной атрофии и остеопороза, вероятно, дополнение антиоксидантов в комплекс лечебно-профилактических мероприятий является патогенетически обоснованным.»

Антиоксиданты

Учитывая активацию звеньев оксидативного стресса при возникновении дефицита половых гормонов и влияние этих процессов на симптомы КС, а также развитие системных метаболических нарушений, урогенитальной атрофии и остеопороза, вероятно, дополнение антиоксидантов в комплекс лечебно-профилактических мероприятий является патогенетически обоснованным.

В работах G. Block и соавт. выявлено снижение концентрации основного биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний – С-реактивного белка у пациенток, получавших 100 мг/сут витамина С, по сравнению с группой плацебо (p=0,02) [9].

В исследовании D. Costantino и соавт. показаны эффективность, безопасность, комплаентность приема вагинальных форм препарата, содержащего гиалуроновую кислоту, витамины А, Е, у пациенток в постменопаузе с симптомами вагинальной атрофии (n=150), что особенно актуально у женщин, имеющих противопоказания к использованию гормонотерапии [10].

Показано, что антиоксиданты могут быть рекомендованы в профилактике остеопороза. В исследовании A. Chui и соавт. принимали участие 34 женщины в постменопаузе. Пациенткам основной группы (n=15) был рекомендован ежедневный прием витамина Е 600 мг/сут и витамина С 1000 мг/сут в течение 6 мес. в сочетании с 3-недельным курсом специальных упражнений. Контрольное обследование показало снижение минеральной плотности костной ткани в области поясничного отдела позвоночника (p<0,05) в группе плацебо и отсутствии негативных изменений в основной группе [11].

Особенности действия

Биологически активная добавка к пище Селцинк® плюс, обладающая антиоксидантной активностью, содержит в составе витамин С (180 мг), витамин Е (31,5 мг), цинк (7,2 мг), β-каротин (4,8 мг) и селен (40-60 мкг). Регуляция свободнорадикального окисления обеспечивается в клетке системой антиоксидантной защиты, которая включает несколько элементов, ингибирующих процессы образования свободных радикалов или инактивирующих продукты перекисного окисления. Ионы цинка являются кофактором ферментной системы супероксиддисмутазы, которая катализирует реакцию диспропорционирования свободных радикалов. Кроме того, ионы цинка необходимы для проявления активности гидролаз (фосфатазы, пептидазы, киназы) и играют важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот, белков, жиров, углеводов, жирных кислот, гормонов (в том числе половых). Ионы селена – кофактор ферментной системы глутатионпероксидазы, принимающей участие в деструкции перекиси водорода за счет одновременного окисления восстановленного глутатиона. Высокой антирадикальной активностью обладает витамин Е (α-токоферол), который обеспечивает защиту ненасыщенных жирных кислот в мембранах от явления липопероксидации и участвует в формировании межклеточного вещества, коллагеновых и эластичных волокон соединительной ткани, гладкой мускулатуры сосудов, пищеварительного тракта. К витаминам с антиоксидантными свойствами относится также и витамин С (аскорбиновая кислота), который обеспечивает синтез коллагена, участвует в метаболизме фолиевой кислоты и железа, играет важную роль в синтезе стероидных гормонов и катехоламинов. Жирорастворимый растительный пигмент из группы каротиноидов β-каротин, поступая в организм, накапливается в нем, превращается в ретинол (витамин А) и, взаимодействуя с опсинами, обеспечивает целостность эпителиальных тканей, регулирует рост костей.

Таким образом, необходимость терапии симптомов КС не вызывает сомнений, бесспорным патогенетическим методом лечения является заместительная гормональная терапия, свою нишу занимают альтернативные методы лечения, включая фитогормоны и фитоэстрогены. Вопросы эффективности лечебно-профилактического воздействия антиоксидантов у пациенток в пери- и постменопаузе вызывают определенный оптимизм. Требуется дальнейшие рандомизированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sabia S., Fournier A., Boutron-Ruault M.-Ch. et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study.
2. Aksakal E., Akaras N., Tanboga I.H. et al. Relationship between oxidative stress and cardiomyopathic changes in ovariectomized rats. *Cardiology* 2011; 119: 235-41.
3. Behr G.A., Schnorr C.E., Moreira J.C. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effect of vitamin A lowdose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 235-49.
4. Sanches-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19: 361-7.
5. Lianesa P., Gonzalez C., Fernandez-Inarrea J. et al. Selenium and health-related quality of life in menopausal women. *Menopause Int* 2009, 15: 144-9.
6. Chai W., Conroy S.M., Maskarinec G. et al. Association between obesity and serum lipid-soluble micronutrients among premenopausal women. *Nutr Res* 2010; 30 (4): 227-32.
7. Maki P.M., Drogos L.L., Rubin L.H. et al. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008; 15: 848-56.
8. Anderson G.L., Limacher M., Assar A.R. et al. For the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-2.
9. Block G., Jensen C.D. Dalvi et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radic Biol Med* 2009; 46 (1): 70-7.
10. Costantino D., Guaraldi C. Effective ness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (6): 411-6.
11. Chuin A., Labonte M., Tessier D. et al. Effect of antioxidants combined to resistance training on BMD in elderly women: a pilot study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1253-8.

Индекс лекарственных препаратов:

Комплекс микроэлементов и витаминов с антиоксидантной активностью: Селцинк® плюс (Про.Мед.ЦС Прага а.о.)